

Gemensamma författningssamlingen avseende hälso- och sjukvård, socialtjänst, läkemedel, folkhälsa m.m.

ISSN 2002-1054, Artikelnummer 88516078HSLF
Utgivare: Rättschef Pär Ödman, Socialstyrelsen

**HSLF-FS
2016:78**

Utkom från trycket
den 13 juli 2016

Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar på djur;

beslutade den 27 juni 2016.

Läkemedelsverket föreskriver följande med stöd av 9 kap. 9 och 11 §§ läkemedelsförordningen (2015:458) samt 14 § 4 och 7 förordningen (2009:659) om handel med läkemedel.

Tillämpningsområde

1 § Dessa föreskrifter ska tillämpas på kliniska läkemedelsprövningar på patientdjur.

Så kallade icke-interventionsstudier omfattas inte av föreskrifterna.

Prövningar av läkemedel med genetiskt modifierade organismer

2 § I Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 2004:10) om avsiktlig utsättning vid klinisk prövning av läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer finns kompletterande bestämmelser samt allmänna råd om sådana prövningar.

Definitioner

3 § De uttryck som används i läkemedelslagen (2015:315) har samma betydelse i dessa föreskrifter om inte annat anges i föreskrifterna.

Enligt läkemedelslagen avses med prövningsläkemedel en farmaceutisk beredning av en eller flera aktiva substanser eller placebo som provas eller används som referens vid en klinisk läkemedelsprövning, inklusive produkter som

1. redan har godkänts för försäljning men som används eller tillverkas på annat sätt än det godkända,
2. används för en icke godkänd indikation, eller
3. används för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.

4 § I dessa föreskrifter används följande begrepp och betydelser:

Allvarlig incident eller biverkning	Varje incident eller biverkning som leder till döden, är livshotande, leder till allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, utgörs av en medfödd missbildning eller defekt, eller långvariga symptom hos det behandlade patientdjuret.
Biverkning	Varje ogynnsam och oavsedd reaktion på ett provningsläkemedel, oavsett dos.
Icke-interventionstudie (observationsstudie)	En studie där läkemedel förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Den specifika behandling som djuret får bestäms inte i förväg i ett provningsprotokoll utan följer av vad som är brukligt och förskrivningen av läkemedlet är klart åtskild från beslutet att ta med djuret i studien. Inga ytterligare diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer tillämpas på djuret och epidemiologiska metoder används för att analysera insamlade data.
Incident	Varje ogynnsam medicinsk händelse hos ett patientdjur som fått ett provningsläkemedel. Händelsen behöver inte ha orsakssamband med behandlingen i fråga.
Klinisk läkemedelsprövning	Varje undersökning som utförs på patientdjur för att fastställa eller bekräfta de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera provningsläkemedel, att identifiera biverkningar av ett eller flera provningsläkemedel eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera provningsläkemedel, i syfte att säkerställa dessa läkemedels säkerhet eller effekt.
Koordinerande prövare	Den prövare som har ansvar för att den provningsrelaterade verksamheten vid de olika provningsställen som deltar i en multicenterprövning utförs på ett enhetligt sätt.
Multicenterprövning	En klinisk läkemedelsprövning som genomförs enligt samma provningsprotokoll men på flera provningsställen och därigenom av mer än en prövare.
Patientdjur	Ett djur som får provningsläkemedel eller ingår i en kontrollgrupp i en klinisk läkemedelsprövning och som inte är uppfött för djurförsök eller för att användas i utbildning.

Prövare	Legitimerad veterinär som genomför en klinisk läkemedelsprovning på ett provningsställe. Om en provning genomförs av en grupp av individer på ett provningsställe, är prövaren den som är ansvarig ledare för gruppen.
Prövningsprotokoll	Ett dokument som beskriver provningens syften, utformning, metodik, statistiska överväganden och organisation. Termen avser det ursprungliga protokollet, senare versioner av protokollet och ändringar av detta.
Prövningsställe	En vårdinrättning eller besättning där provningsrelaterade aktiviteter utförs på patientdjuren.
Sponsor	Den person, det företag, den institution eller organisation som ansvarar för att initiera, organisera eller finansiera en klinisk läkemedelsprovning.

God sed och krav på erfarenhet

5 § Sponsorn och prövaren ska beakta principerna för god klinisk sed vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av den kliniska läkemedelsprovningen.

I fråga om provningar som ska ingå i en ansökan om godkännande för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel eller i en ansökan om ändring av ett sådant godkännande finns riktlinjer för god klinisk sed i den europeiska läkemedelsmyndighetens dokument VICH Topic GL9 (GCP), Guideline on Good Clinical Practices (CVMP/VICH/595/98, publicerad den 4 juli 2000).

6 § Av 8 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) följer att tillverkning av läkemedel ska äga rum i ändamålsenliga lokaler, utföras med hjälp av ändamålsenlig utrustning och även i övrigt ske i enlighet med god tillverknings-sed.

7 § Av 7 kap. 1 § läkemedelslagen (2015:315) framgår att den som utför en klinisk läkemedelsprovning ska ha tillräcklig kompetens på det område som provningen avser.

Prövaren ska dessutom ha goda kunskaper om metodiken vid kliniska läkemedelsprovningar.

Fördelning av ansvar och delegering av arbetsuppgifter

8 § Sponsorn ansvarar för att den kliniska läkemedelsprovningen genomförs enligt provningsprotokollet och tillståndet till provningen samt för att provningen genomförs och resultaten rapporteras i enlighet med gällande regler. I ansvaret ingår bland annat att se till

1. att det finns skriftliga instruktioner för sponsorns arbete med provningen, för kvalitetskontrollen (monitoreringen) samt för kvalitetssäkringen (auditeringen),

2. att de skriftliga instruktionerna följs, samt
3. att de personer som arbetar med prövningen har tillräcklig kompetens för sina arbetsuppgifter.

9 § Sponsorn får delegera samtliga eller delar av sina arbetsuppgifter till en enskild person, ett företag, en institution eller en organisation. Delegationen ska ske skriftligen och det ska tydligt framgå vilka arbetsuppgifter som omfattas och vem som ska utföra arbetsuppgifterna.

Sponsorns ansvar för den kliniska läkemedelsprövningen kvarstår även om arbetsuppgifterna har delegerats.

10 § Prövaren ansvarar för att genomföra den kliniska läkemedelsprövningen på provningsstället i enlighet med det godkända provningsprotokollet. I ansvaret ingår bland annat att se till

1. att information om prövningen lämnas till djurägarna enligt 19 § och att samtycke till deltagande inhämtas enligt 7 kap. läkemedelslagen (2015:315),
2. att patientdjuren får den medicinska vård som är nödvändig under prövningen och vid eventuella incidenter,
3. att patientdjuren får den medicinska vård och uppföljning som är nödvändig efter det att deltagandet i prövningen har avslutats,
4. att det är god kvalitet i allt arbete och all data, samt
5. att det finns tillgång till kompetent och för uppgiften lämplig personal.

11 § Om prövaren delegerar delar av sina arbetsuppgifter till medarbetare på provningsstället ska detta ske skriftligen och det ska tydligt framgå vilka arbetsuppgifter som omfattas och vem eller vilka som ska utföra dem.

Prövarens ansvar i den kliniska läkemedelsprövningen kvarstår även om arbetsuppgifterna har delegerats. Legitimerad veterinär ansvarar alltid för medicinska beslut och för medicinsk vård.

12 § Sponsorn och prövaren får vara samma person.

Ansökans innehåll

13 § Ansökan om tillstånd till att genomföra en klinisk läkemedelsprövning ska vara undertecknad av sponsorn. Följande dokumentation ska fogas till ansökan.

1. Ett provningsprotokoll med det innehåll som framgår av bilaga 1 till dessa föreskrifter. Provningsprotokollet ska vara undertecknat av sponsorn samt av prövaren eller, vid multicenterprövningar, den koordinerande prövaren.

2. Den dokumentation som framgår av bilaga 2 till dessa föreskrifter om provningsläkemedlet och de eventuella andra läkemedel som ingår i prövningen.

3. Den sammanfattning enligt 18 § av uppgifter om provningsläkemedlet och eventuella andra läkemedel som ingår i prövningen som behövs för att bedöma säkerheten för patientdjuret.

4. Uppgifter om provningsläkemedlets märkning enligt bilaga 3 till dessa föreskrifter.

5. Uppgifter om planerade långtidsuppföljningar avseende framför allt biverkningar.

6. En sammanfattning av genomförd vetenskaplig rådgivning för den aktuella prövningen, i förekommande fall.

7. Den information om prövningen som djurägarna ska få innan deras samtycke till deltagande inhämtas.

Till ansökan ska också fogas en kopia av etiskt godkännande av djurförsök enligt 21 § djurskyddslagen (1988:543). Om den djurförsöksetiska nämndens beslut inte finns tillgängligt vid tidpunkten för ansökan ska det ges in till Läke medelsverket så fort det är möjligt.

Undantag från kostnadsansvar

14 § Om sponsorn vill undantas från skyldigheten enligt 7 kap. 8 § läkemedelslagen (2015:315) att kostnadsfritt tillhandahålla prövningsläkemedlet och utrustning som krävs för att använda läkemedlet, ska ansökan innehålla en sådan begäran och skälen för begäran.

Ändringar av ansökan

15 § Om sökanden på eget initiativ ändrar dokumentationen i ansökan räknas den handläggningstid som gäller för ansökan enligt läkemedelsförordningen (2015:458) från den dag när den ändrade dokumentationen kom in till Läke medelsverket.

Ändringar av prövningen

16 § Det krävs tillstånd från Läke medelsverket för att få genomföra ändringar av en klinisk läkemedelsprövning eller av prövningsläkemedlet som kan påverka patientdjurets säkerhet, förändra studiens vetenskapliga värde eller är betydelsefulla av något annat skäl. Ansökan om ändring ska göras i enlighet med 13 § första stycket i relevanta delar.

Andra ändringar än enligt första stycket kräver inte tillstånd från Läke medelsverket.

Tillstånd krävs inte när sponsorn och prövaren omedelbart måste vidta ändringar som är att anse som brådskande säkerhetsåtgärder enligt 20 §. Tillstånd krävs inte heller för att återuppta en prövning som har avbrutits som ett led i en brådskande säkerhetsåtgärd.

17 § Sponsorn ska föra in alla ändringar av den kliniska läkemedelsprövningen i prövningsprotokollet eller den övriga dokumentation som ligger till grund för tillståndet.

Information till prövaren

18 § Sponsorn ska se till att prövaren alltid har tillgång till en uppdaterad sammanfattning av de uppgifter om prövningsläkemedlet och eventuella andra läkemedel som ingår i prövningen som behövs för att bedöma säkerheten för patientdjuret. Sammanfattningen ska ses över och vid behov uppdateras minst en gång per år under den kliniska läkemedelsprövningen.

Information till djurägare

19 § I 7 kap. läkemedelslagen (2015:315) finns regler om samtycke till deltagande i en klinisk läkemedelsprövning. Innan ett samtycke inhämtas från de djurägare vars djur avses delta i prövningen ska djurägarna få sådan information om prövningen att de kan ta ställning till om de vill låta djuren delta.

Informationen ska lämnas muntligt och skriftligt. Den ska vara tydlig, objektiv, värlavvägd, saklig och formulerad med ett populärvetenskapligt språk. Det ska framgå av informationen

1. vilka risker prövningen är förenad med,
2. att varje djurägare har rätt att när som helst avbryta medverkan,
3. om sponsorn erbjuder djurägaren ekonomiskt skydd för skador på patientdjuret i samband med prövningen och, om så är fallet, närmare uppgifter om det ekonomiska skyddets omfattning, samt
4. hur djurägaren på ett säkert sätt ska hantera prövningsläkemedlet och eventuella andra läkemedel som ingår i prövningen, om det finns behov av sådana anvisningar.

Om prövningen sker på livsmedelsproducerande patientdjur ska informationen dessutom innehålla uppgifter om karenstid eller, om behovet av ett gränsvärde för högsta tillåten resthalt (MRL-värde) av någon aktiv substans i prövningsläkemedlet inte har bedömts, att livsmedel inte får framställas från djuret.

Brådskande säkerhetsåtgärder

20 § Sponsorn och prövaren är skyldiga att omedelbart vidta de brådskande säkerhetsåtgärder som behövs för att skydda patientdjuret från omedelbar fara under en klinisk läkemedelsprövning. Exempel på sådana åtgärder är att avbryta prövningen tillfälligt eller att införa kompletterande övervakningsåtgärder.

21 § Sponsorn ska snarast möjligt underrätta Läke-medelsverket om de brådskande säkerhetsåtgärder som prövaren eller sponsorn har vidtagit. Den inledande underrättelsen kan vara muntlig eller skriftlig och ska så snart som möjligt följas av en skriftlig rapport om omständigheterna, vilka åtgärder som vidtagits samt om de ytterligare åtgärder som planeras.

Rapportering och dokumentation av incidenter och biverkningar

22 § Prövaren ska omedelbart rapportera allvarliga incidenter eller biverkningar under den kliniska läkemedelsprövningen till sponsorn. Den omedelbara rapporten ska så snart som möjligt följas av detaljerade skriftliga rapporter.

Incidenter eller biverkningar som inte är allvarliga ska rapporteras av prövaren till sponsorn i enlighet med vad som anges i prövningsprotokollet.

Sponsorn ska dokumentera alla biverkningar och incidenter som prövaren rapporterar.

23 § Sponsorn ska rapportera till Läke-medelsverket de allvarliga biverkningar under den kliniska läkemedelsprövningen vars karaktär eller allvarlig-

het inte överensstämmer med befintliga uppgifter om prövningsläkemedlet eller eventuella andra läkemedel som ingår i prövningen. Rapporteringen ska ske senast femton dagar efter det att sponsorn fått kännedom om det inträffade.

**HSLF-FS
2016:78**

Om prövningen genomförs på mer än ett prövningsställe ska sponsorn också informera alla prövare om de allvarliga incidenterna eller biverkningarna.

Sponsorns rapportering när prövningen är avslutad

24 § Om en klinisk läkemedelsprövning avslutas i förtid ska sponsorn rapportera det till Läkemedelsverket senast femton dagar efter det att prövningen avslutades. Sponsorn ska ange skälen för att prövningen avslutats och, i förekommande fall, de uppföljningsåtgärder som vidtagits av säkerhetsskäl.

25 § Senast tolv månader efter det att den kliniska läkemedelsprövningen i sin helhet avslutats ska sponsorn ge in en slutrapport om prövningen till Läkemedelsverket. Rapporten ska innehålla en utförlig redovisning av prövningen och dess resultat, inklusive samtliga incidenter och biverkningar som uppmärksammats.

Hantering och märkning av prövningsläkemedel

26 § Sponsorn ansvarar för att hanteringen och märkningen av prövningsläkemedel sker enligt gällande regler.

27 § Prövningsläkemedel får levereras till prövningsstället när Läkemedelsverket beviljat tillstånd till den kliniska läkemedelsprövningen.

28 § Förutom vad som anges i övriga författningar gäller följande när prövningsläkemedel hanteras av den som distribuerar läkemedel.

1. Leveranser med prövningsläkemedel ska innehålla uppgifter om leveransdatum, antal förpackningar, förpackningsstorlek, läkemedlets namn, beredningsform och styrka eller specifik entydig produktbeteckning, satsnummer eller annat nummer som möjliggör identifiering, referenskod för prövningen samt sponsorns och prövarens namn och adress.

2. Prövningsläkemedlets kvalitet ska bevaras under transport. Prövningsläkemedlet ska normalt transporteras i samma temperatur som gäller för förvaring av läkemedlet.

3. Den som tar emot leveranser med prövningsläkemedel ska säkerställa att prövningsläkemedlets kvalitet är bibehållen och att leveransen överensstämmer med vad som anges i avtalet med sponsorn.

4. Den som levererar prövningsläkemedel till ett prövningsställe ska kontrollera att prövningsläkemedlets kvalitet är bibehållen, att märkningen är korrekt och att leveransen överensstämmer med vad som anges i avtalet med sponsorn. Kontrollen ska ske enligt rutiner fastställda av en farmaceut.

29 § Vid kliniska läkemedelsprövningar där djurägaren enligt prövningsprotokollet ska hämta prövningsläkemedlet på öppenvårdsapotek på recept gäller bestämmelserna i Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2016:34)

om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit i tillämpliga delar.

30 § Märkningen av provningsläkemedel ska utformas enligt bilaga 3 till dessa föreskrifter.

Upprättande och förvaring av handlingar

31 § Prövaren och sponsorn är skyldiga att upprätta de handlingar som behövs för att de förhållanden och de uppgifter som registrerats i samband med den kliniska läkemedelsprövningen ska kunna verifieras. Eventuella ändringar i handlingarna ska kunna spåras. Överlåtelse av handlingarna ska dokumenteras.

All dokumentation om prövningen ska bevaras och kunna göras tillgänglig i läsbart skick i minst tio år efter det att slutrapporten om prövningen enligt 25 § har upprättats, om inte en längre tid följer av någon annan författning.

Dispens

32 § Om det finns särskilda skäl kan Läkemedelsverket i enskilda fall meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter.

Dessa föreskrifter träder i kraft den 1 september 2016. Samtidigt upphävs Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning och Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2004:9) om giltighet av viss författning på läkemedelsområdet.

Övergångsbestämmelse

Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LVFS 1996:17) om klinisk läkemedelsprövning gäller fortfarande i fråga om tillstånd som har beviljats före den 1 september 2016.

Läkemedelsverket

CATARINA ANDERSSON FORSMAN

Evelina Kaarme

Prövningsprotokollet

1. Allmänt om prövningen

- Projektets titel.
- Sponsors namn, postadress, e-postadress och telefonnummer.
- Prövarens namn, befattning, postadress, e-postadress och telefonnummer.
- Uppgifter om var den kliniska läkemedelsprövningen ska äga rum.
- Motivering och målsättning för prövningen. Målsättningen ska beskrivas i primära och, om så är aktuellt, sekundära avsikter.
- Tidplan inklusive den beräknade perioden för rekrytering av patientdjur samt en preliminär tidpunkt då slutrapport beräknas föreligga.
- En bedömning av riskerna kontra nyttan med prövningen.
- Tänkbara skäl för att avsluta prövningen i förtid samt eventuella planerade interimsanalyser.
- Uppgifter om eventuell delegation av arbetsuppgifter inom prövningen. Dessa uppgifter kan läggas som bilagor till prövningsprotokollet.

2. Samtycke

- En beskrivning av proceduren för hur samtycke till deltagande ska inhämtas från djurägarna och dokumenteras.

3. Djuren

- En beskrivning av studiepopulationen och hur rekryteringen av patientdjur kommer att ske. Inklusions- och exklusionskriterierna ska framgå. Den valda gruppens representativitet för aktuell djurpopulation ska diskuteras.
- Uppgifter om antal patientdjur, totalt och i multicenterstudier för varje prövningsställe.
- En beskrivning av hur randomisering av patientdjuren kommer att ske samt av hur koder och identifikationslistor görs upp. Identifikationslistorna ska medge snabb identifiering av djuren och kunna ligga till grund för kvalitetskontroll av data.
- En redogörelse för hur patientdjuren tas omhand efter prövningen (till exempel nedtrappning av dos, utsättande av prövningsläkemedlet och behandlingsbyte) och för hur behandlingen planeras för de djur där fortsatt farmakologisk behandling är medicinskt motiverad.

4. Prövningsläkemedlen

- Uppgifter om vilka prövningsläkemedel som ska användas.
- Rutinerna för hur en säker hantering av prövningsläkemedel, det vill säga leverans, förvaring, märkning, utlämnande och återtagande, kommer till stånd samt en beskrivning av hur rutinerna kan verifieras.

5. Behandlingen

- En motivering till valet av prövningsläkemedlets administreringsätt, dos, dosintervall och behandlingstid.
- Skälen för justeringar av prövningsläkemedlets doser och hur eventuella dosjusteringar kommer att genomföras.
- En beskrivning av metoderna för att bestämma medicineringsföljsamheten.
- En beskrivning av hur planerade åtgärder vid tillfälliga respektive varaktiga avbrott i behandlingen är tänkta att genomföras.
- I förekommande fall, en motivering till valet av kontrollbehandling.
- Uppgifter om övrig tillåten behandling som kan pågå samtidigt och behandlingar som inte tillåts.
- En plan för att sätta ut eventuell tidigare behandling, krav på behandlingsfria perioder eller en inledande period med aktiv behandling.

6. Metoderna

- Uppgifter om prövningstyp (kontrollerad eller okontrollerad), försöksuppläggning (till exempel parallella grupper eller crossover design), maskering (till exempel enkelblindning eller dubbelblindning), maskeringsmetodik och randomiseringsförfarande.
- En beskrivning av de metoder som ska användas för den statistiska utvärderingen av effekt- och säkerhetsparametrarna, varvid eventuella kriterier för att ta med eller eventuellt utesluta patientdjur från olika analyser ska framgå.
- En beskrivning av metoder för registrering av effekt- och säkerhetsparametrarna och tidpunkterna för dessa registreringar. I de fall effekt- och säkerhetsparametrarna utgörs av blod- eller vävnadsprover ska platsen och metoden för provanalyser anges.
- En statistisk bedömning av möjligheten att besvara primära frågeställningar för prövningen utifrån den valda studiestorleken (så kallad sample size-analysis), varvid hänsyn ska tas till konsekvenserna av ett eventuellt förväntat bortfall av patientdjur.
- En specificering av de primära och sekundära effekt- och säkerhetsparametrarna.

7. Monitoreringen

- En plan för hur prövningen kommer att monitoreras och hur kvalitetskontrollen och kvalitetssäkringen kommer att ske.

8. Biverkningar och incidenter

- En beskrivning av hur rapporteringen av biverkningar och incidenter ska ske samt vilka åtgärder som planeras vid eventuella komplikationer. Beskrivningen ska inkludera tidsramar för omedelbar rapportering av allvarliga biverkningar och incidenter. Skälen för patientdjur att utgå ur studien eller för att bryta randomiseringskoden ska framgå av beskrivningen. Det ska även framgå var randomiseringskoden förvaras, vem som får bryta den och under vilka omständigheter den får brytas.

9. Rapporteringen och informationsspridningen

**HSLF-FS
2016:78**

- Uppgifter om hur resultaten från provningen ska rapporteras.
- En redogörelse för hur information kommer att spridas till berörda personer som arbetar med provningen.

10. Förvaringen av handlingar

- Uppgifter om hur de handlingar som upprättas under provningen ska förvaras.

11. Källförteckningen

- En lista över den litteratur som det refereras till i provningsprotokollet.

Dokumentation om läkemedlen i prövningen

1. Inledning

För varje prövningsläkemedel och annat läkemedel som ingår i den kliniska läkemedelsprövningen ska dokumentation ges in i enlighet med följande tabell. Dokumentationen ska i princip vara av samma slag som den som krävs vid ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel. Den ska vara sammanfattad och kan anpassas efter aktuell prövningsfas och vara preliminär och mindre fullständig än vid ansökan om godkännande för försäljning.

Dokumentationen kan ställas upp i samma ordning som den är uppställd i denna bilaga. Den kan också följa ordningen i Europeiska kommissionens riktlinjer i EudraLex Volume 6 – Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use.

<i>Läkemedel och användning</i>	<i>Vilken dokumentation som ska ges in</i>
Läkemedlet är inte godkänt för försäljning i en EES-stat eller en stat som deltar i samarbetet Veterinary International Conference on Harmonization (VICH).	<ul style="list-style-type: none"> – Avsnitt 2. Kvalitetsdokumentation – Avsnitt 3. Farmakologisk och toxicologisk dokumentation – Avsnitt 4. Klinisk och kinetisk dokumentation – Avsnitt 5. Dokumentation om följsamhet med god tillverkningssed
Läkemedlet är godkänt för försäljning i en EES-stat eller en stat som deltar i samarbetet Veterinary International Conference on Harmonization (VICH) och	
– används i den kliniska läkemedelsprövningen i enlighet med villkoren i produktresumén eller motsvarande sammanfattning	– Produktresumén eller motsvarande sammanfattning
– används i den kliniska läkemedelsprövningen utan hänsyn till villkoren i produktresumén eller motsvarande sammanfattning	<ul style="list-style-type: none"> – Produktresumén eller motsvarande sammanfattning kompletterad med uppgifter om säkerhet enligt – Avsnitt 3. Farmakologisk och toxicologisk dokumentation – Avsnitt 4. Klinisk och kinetisk dokumentation

– ändras, ompackas eller märks före användningen i den kliniska läkemedelsprövningen	– Produktresumén eller motsvarande sammanfattning kompletterad med
	– Avsnitt 2. Kvalitetsdokumentation (relevant utifrån ändringarna)
	– Avsnitt 5. Dokumentation om följsamhet med god tillverkningssed
<hr/>	
Placebopreparat	– Avsnitt 2. Kvalitetsdokumentation
	– Avsnitt 5. Dokumentation om följsamhet med god tillverkningssed
<hr/>	

2. Kvalitetsdokumentation

2.1 Läkemedel

Dokumentationen ska innehålla följande.

- Läkemedlets namn eller kodbeteckning, beredningsform och styrka.
- En beskrivning av läkemedlet samt dess fullständiga kvalitativa och kvantitativa sammansättning.
- En kortfattad beskrivning av det farmaceutiska utvecklingsarbetet, inklusive en motivering av läkemedlets beredningsform och formulering.
- Tillverkare av läkemedlet.
- En kortfattad beskrivning av läkemedlets tillverkningsmetod, inklusive kontroller. För steril eller aseptisk tillverkning ska detaljerad information ges, särskilt om validering av tillverkningsmetoden.
- Uppgifter om kvalitet hos och kontroll av ämnen utöver aktiva substanser i läkemedlet. För ämnen med risk för överföring av transmissibla spongiforma encefalopatier (TSE) eller virus krävs ytterligare information för att garantera säkerheten.
- En specifikation inklusive kontroller, acceptansgränser och analytiska metoder för kontroll av det slutligt framställda läkemedlet.
- Kortfattade beskrivningar av analysmetoder samt en sammanfattning av deras validering.
- Satsanalysdata eller analyscertifikat för representativa eller aktuella tillverkningssatser av läkemedlet.
- Uppgifter om karaktärisering av nedbrytningsprodukter.
- En beskrivning av förpackningsmaterialets natur och kvalitet.
- En beskrivning av förpackningens konstruktion och funktion, om förpackningsformen är ny eller tekniskt avancerad.
- Information om stabilitetsstudier, resultat samt uppgift om läkemedlets hållbarhetstid och förvaringsbetingelser.
- För blindade prövningar, en beskrivning av hur skillnader döljs i utseende, smak och lukt hos läkemedlet som studeras och läkemedel som används som placebo eller som referens i den kliniska läkemedelsprövningen.

2.2 Aktiv substans

Dokumentationen ska innehålla följande.

- Den aktiva substansens strukturformel, molekylformel, kemiska och generiska namn samt laboratoriekod.

- Uppgifter om den aktiva substansens egenskaper, till exempel löslighet och andra egenskaper av betydelse för dess stabilitet och biotillgänglighet.
- Tillverkare av den aktiva substansen.
- En beskrivning av den aktiva substansens tillverkning (kemisk syntesmetod, isolering eller bioteknologisk framställningsmetod) inklusive processkontroller och krav på ingående material, lösningsmedel och reagenser. För ämnen med risk för överföring av transmissibla spongiforma encefalopater (TSE) eller virus krävs ytterligare information för att garantera säkerheten.
- En beskrivning av metoderna för att identifiera strukturen hos den aktiva substansen och vilka resultat metoderna har gett.
- Uppgifter om möjliga föroreningar i den aktiva substansen.
- En specifikation inklusive kontroller, acceptansgränser och analytiska metoder för kontroll av den aktiva substansen.
- Kortfattade beskrivningar av analysmetoder samt en sammanfattning av dess validering.
- Satsanalysdata för den aktiva substansen.
- Uppgifter om stabiliteten för den aktiva substansen inklusive resultat från stabilitetsstudier och slutsatser om dess stabilitet och hållbarhet.

3. Farmakologisk och toxikologisk dokumentation

3.1 Studier om farmakodynamik

Dokumentationen ska innehålla en sammanfattning av och en referenslista över studier på djur och annan litteratur som visar läkemedlets farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaper. Sammanfattningen och referenslistan ska endast innehålla studier som är utförda med adekvata djurexperimentella metoder. Sammanfattningen och referenslistan ska innehålla både kvantitativa och kvalitativa studier.

Av sammanfattningen ska det gå att bedöma

- de utförda studiernas uppläggning, kvalitet och genomförande samt erhållna resultat,
- läkemedlets primära effekter och övriga effekter på väsentliga kroppsfunktioner och organ,
- om studierna har utförts i enlighet med god klinisk sed,
- om det finns aktiva metaboliter i läkemedlet,
- möjligheterna för uppkomst av interaktion med andra läkemedel som läkemedlet kan komma att användas tillsammans med, samt
- farmakologiska egenskaper hos stereoisomerer i läkemedlet, om läkemedlet innehåller en blandning av stereoisomerer.

Dokumentationen ska också innehålla följande.

- Uppgifter om uppnådd systemexponering (farmakokinetisk dokumentation) för den verksamma substansen i de toxikologiska studierna, i syfte att underlätta tolkningen av dessa i samband med säkerhetsvärderingen inför den kliniska prövningen av läkemedlet.
- Uppgifter om systemexponeringen för aktiva metaboliter, om läkemedlet innehåller aktiva metaboliter.
- En översiktlig redogörelse för pågående och planerade studier av läkemedlets farmakodynamiska egenskaper.

3.2 Studier om toxicitet

Dokumentationen ska innehålla en sammanfattning av och en referenslista över studier på djur och annan litteratur om läkemedlets toxikologiska egenskaper. Tillförseln av substansen i dessa studier ska ha skett på ett likartat sätt som vid den aktuella kliniska läkemedelsprövningen, om inte särskilda skäl talar för att ett annat administreringsätt är lämpligare i prövningen. Studier på andra djurslag än patientdjurets kan godtas.

Om det har gjorts studier på människa om läkemedlets toxikologiska egenskaper ska sammanfattningen och referenslistan omfatta även dessa.

Om läkemedlet kan ha genotoxiska effekter eller carcinogen potential ska sammanfattningen och referenslistan omfatta även studier om sådana egenskaper.

Av sammanfattningen ska det gå att bedöma

- studiernas uppläggning, kvalitet och genomförande samt erhållna resultat,
- om studierna har utförts i enlighet med god klinisk sed,
- läkemedlets toxicitet vid engångstillförsel och upprepad tillförsel,
- säkerheten för patientdjuret och användaren (till exempel veterinär eller djurägare), samt
- vilka administreringsätt som har använts i studierna och, om ett annat administreringsätt har valts i den kliniska läkemedelsprövningen, en motivering till varför det valda administreringsättet i prövningen är lämpligt.

Om det ska framställas livsmedel från något patientdjur ska det av sammanfattningen gå att bedöma lämplig karenstid.

Om något patientdjur är dräktigt eller lakterande eller om läkemedlet har särskilt toxikologiska egenskaper eller är avsett för dräktiga eller lakterande djur, ska det av sammanfattningen gå att bedöma läkemedlets reproduktionstoxikologiska effekter.

Dokumentationen ska också innehålla en översiktlig redogörelse för pågående och planerade studier av läkemedlets toxikologiska egenskaper.

3.3 Sammanfattande bedömning

Dokumentationen ska innehålla en sammanfattande bedömning och säkerhetsvärdering av den kliniska läkemedelsprövningen utifrån omfattningen och resultaten av de farmakologiska, farmakokinetiska och toxikologiska studierna enligt avsnitt 3.1 och 3.2.

4. Klinisk och kinetisk dokumentation

4.1 Utförda, pågående och planerade studier

Dokumentationen ska innehålla en sammanfattning av och en referenslista över studier och annan litteratur som visar läkemedlets farmakokinetiska och kliniska egenskaper på det djurslag som är aktuellt i den kliniska läkemedelsprövningen eller, om relevant, på annat djurslag. Av sammanfattningen ska det gå att bedöma de utförda studiernas kvalitet, uppläggning och genomförande samt resultat av betydelse för prövningen.

Dokumentationen ska också innehålla en översiktlig redogörelse för pågående och hittills planerade studier om läkemedlets farmakokinetiska och kli-

niska egenskaper på det djurslag som är aktuellt i prövningen eller, om relevant, på annat djurslag.

4.2 Effekt och säkerhet

Dokumentationen ska innehålla följande.

- En beskrivning av tillgängliga kinetiska data som kan vara av betydelse för att bedöma läkemedlets effekt och säkerhet i patientdjuret. Det ska framgå av beskrivningen om läkemedlet är ett racemat, om det finns aktiva metaboliter och om det föreligger risk för ackumulation av moderförening eller metabolit. Det ska också framgå hur prövningsläkemedlet förväntas interagera med andra läkemedel och med föda.
- En beskrivning av eventuellt tidigare erhållna data om klinisk effekt vid den tänkta användningen samt eventuella andra effekter.
- Uppgifter om användning på annan indikation, om det förekommer sådan.

4.3 Biverkningar och risker

Dokumentationen ska innehålla följande.

- En redovisning av den tillgängliga dokumentationen om läkemedlets biverkningar och andra allvarliga incidenter.
- En redovisning av kända eller möjliga riskfaktorer eller riskgrupper.
- Uppgifter om förutsedda risker som är relevanta för det djurslag som är aktuellt i den kliniska läkemedelsprövningen.
- Uppgifter om eventuella åtgärder som behöver vidtas för att minska riskerna för patientdjuret till en acceptabel nivå.

5. Dokumentation om följsamhet med god tillverkningssed

Dokumentationen ska innehålla följande.

- Uppgifter om läkemedlets tillverkningskedja, inklusive eventuell import.
- En kopia av ett giltigt tillverkningstillstånd, ett intyg om att god tillverkningssed följs eller en motsvarande handling utfärdad av behörig myndighet eller importörens sakkunnige person avseende de tillverkare som ingår i tillverkningskedjan.

Märkning av prövningsläkemedel

1. Information på behållaren och ytterförpackningen

Prövningsläkemedlets behållare och ytterförpackning ska vara märkt med följande information.

1. Namn på sponsorn, kontrakterat forskningsföretag eller provaren.
2. Adress och telefonnummer till sponsorn, kontrakterat forskningsföretag eller provaren. Uppgifterna ska avse den centrala kontaktpunkten för information om läkemedlet, den kliniska läkemedelsprövningen och akut avblindning av läkemedlet. Adress och telefonnummer kan utelämnas om patientdjurets ägare har fått dessa uppgifter på något annat sätt.
3. Läkemedlets namn eller kodbeteckning. Vid jämförande blinda prövningar kan namnet uttryckas som "x/y" eller "x/placebo". I tidiga faser kan till exempel "x" utgöras av den kodbeteckning substansen har.
4. Läkemedlets beredningsform.
5. Läkemedlets mängd.
6. Läkemedlets styrka.
7. Läkemedlets administreringsätt.
8. Satsnummer eller annat nummer som möjliggör identifiering.
9. Referenskod som gör det möjligt att identifiera prövningen, prövningsstället, provaren och sponsorn, om uppgiften inte har lämnats någon annanstans.
10. Patientdjurets kodnummer i prövningen. I stället för kodnummer kan ett förpackningsunikt nummer användas.
11. Prövarens namn, om det inte framgår av punkt 1 eller 9.
12. Användaranvisning, inklusive dosering, eller hänvisning till separat skriftlig anvisning.
13. Texten "Endast för klinisk läkemedelsprövning" eller liknande.
14. Förvaringsanvisning.
15. Utgångsdatum eller sista förbrukningsdatum, uttryckt som "månad/år" och på ett sätt som inte kan missuppfattas.
16. Texten "Förvaras utom syn- och räckhåll för barn" i prövningar där djurägaren tar med sig läkemedlet hem.
17. Texten "För djur".
18. Uppgift om karenstid för livsmedelsproducerande djur.
19. Uppgift om stråldos och texten "Innehåller radioaktivt ämne", om läkemedlet innehåller ett sådant.

Uppgifter i punkterna 1–19 kan utelämnas, om det är motiverat med hänsyn till omständigheterna i den aktuella kliniska läkemedelsprövningen.

2. Undantag för vissa behållare

2.1 Behållare som förvaras tillsammans med ytterförpackningen

För prövningsläkemedel vars behållare är avsedd att förvaras tillsammans med ytterförpackningen ska informationen enligt punkterna 1–19 i avsnitt 1 finnas på ytterförpackningen och informationen enligt punkterna 1 och 3–10 i avsnitt 1 finnas på behållaren. För fasta orala beredningsformer behöver informationen enligt punkt 7 i avsnitt 1 inte finnas på behållaren.

Om behållaren är innesluten i ett förslutet administreringshjälpmedel kan märkningen på behållaren i stället göras på hjälpmedlet.

2.2 Blisterförpackningar och små enheter

För provningsläkemedel vars behållare är en blisterförpackning eller en liten enhet, såsom en ampull, ska informationen enligt punkterna 1–19 i avsnitt 1 finnas på ytterförpackningen och informationen enligt punkterna 1, 3 och 6–10 i avsnitt 1 finnas på behållaren. För fasta orala beredningsformer behöver informationen enligt punkt 7 i avsnitt 1 inte finnas på behållaren.

2.3 Läkemedel som är godkända för försäljning i Sverige

Om provningsläkemedlet är godkänt för försäljning i Sverige ska originalmärkningen på behållaren och ytterförpackningen kompletteras med informationen enligt punkterna 1, 2, 9–13 och 17–19 i avsnitt 1. Undantagen enligt avsnitt 2.1 och 2.2 kan dock tillämpas.

Uppgifter i nämnda punkter ovan kan utelämnas, om det är motiverat med hänsyn till omständigheterna i den aktuella kliniska läkemedelsprövningen.

Den kompletterande informationen får inte täcka originalmärkningen.

3. Språk

Märkningen ska vara på svenska. Förutom svenska får det finnas märkning på andra språk.

4. Symboler och kompletterande information

Symboler och bildframställningar får användas för att förtydliga märkningen.

Märkningen får också innehålla kompletterande information, varningar och hanteringsanvisningar.

5. Ändrat utgångsdatum

Om det blir nödvändigt att ändra provningsläkemedlets utgångsdatum ska märkningen kompletteras med satsnumret och det nya utgångsdatumet. Den kompletterande märkningen får täcka det gamla utgångsdatumet, men inte satsnumret.

HSLF-FS kan laddas ner via Läkemedelsverket.
Webb: www.lakemedelsverket.se

Författningen kan beställas via:
Wolters Kluwer
106 47 Stockholm
Telefon: 08-598 191 90 Fax: 08-598 191 91
E-post: kundservice@wolterskluwer.se
Webb: wolterskluwer.se/offentligapublikationer